

Universitätsspital Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Huber

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. David Holzmann

**A single center experience on angiofibroma treatment including long term
follow-up**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Marc René Mosimann

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Alexander Huber
Zürich 2017

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Liste der verwendeten Abkürzungen	5
3. Einleitung.....	6
4. Patienten und Methoden	8
4.1. Patienten und Datenerhebung	8
4.2. Bildgebung und superselektive Embolisation	9
4.3. Operative Verfahren	11
4.4. Reintonaudiometrie (RTA)	14
4.5. Geruchsprüfung	14
4.6. Statistik	15
4.7. Ethik	15
5. Resultate.....	16
5.1. Patientencharakteristika	16
5.2. Chirurgische Behandlung	17
5.3. Komplikationen	17
5.4. Tumorpersistenz und Rezidive	19
6. Diskussion.....	21
6.1. Wichtigste Resultate	21
6.2. Vergleich mit anderen Publikationen	21
6.3. Limitationen der Studie	27
6.4. Bedeutung der Studie	27
6.5. Unbeantwortete Fragen	28
7. Literaturverzeichnis	29
8. Verdankungen	34
9. Curriculum Vitae	35

1. Zusammenfassung

Einleitung, Fragestellung: Das juvenile nasopharyngeale Angiofibrom (JNA) ist ein seltener, histologisch benigner und stark vaskularisierter Tumor mit einer Häufigkeit von 0.05% bis 0.5% aller Tumoren im Kopf-Hals Bereich. Exklusiv betroffen sind Knaben oder männliche Adoleszente. Klinisch präsentiert sich das JNA meist als schmerzlose nasale Obstruktion mit oder ohne rezidivierender unilateraler Epistaxis. Dabei verhält sich der Tumor lokal aggressiv, da eine Expansion in die Nasenhöhle, Fossa pterygopalatina und intrakraniell häufig ist. Durch das expansive Wachstum und die starke Vaskularisation, hat das JNA das Potential von lebensgefährlichen Komplikationen wie fatale Epistaxis, intrakranielle Expansion und schweren intraoperativen Blutungen. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision, welche entweder endoskopisch, endoskopisch-assistiert oder offen chirurgisch durchgeführt werden kann.

Unsere Hypothese ist, dass die endoskopische Operationstechnik, welche seit dem Jahr 2000 an der ORL-Klinik des USZ angewendet wird, im Vergleich zur offenen Operationstechnik eine geringere Morbidität bei gleichbleibender Erfolgsrate in Bezug auf Rezidivhäufigkeit und Tumorpersistenz aufweist.

Methoden: Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Studie. Die Rekrutierung der Patienten und Studiendurchführung erfolgte mittels Datenerhebung aus den Klinikinformationssystemen der ORL-Klinik des USZ, KISIM und MIS-ORL. eingeschlossen wurden Patienten, welche zwischen 01.01.1969 – 01.05.2015 aufgrund eines JNA an der ORL-Klinik des USZ operiert wurden, keine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung aufwiesen und zur studienspezifischen Nachkontrolle erschienen sind. Erhoben wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnose inklusive Klassifikation nach Fisch, Operationstechnik inklusive Datum, Embolisation, klinisch manifeste Rezidive, Reoperationen, postoperative Komplikationen, Geruchsprüfung mittels Screening-12-Test, Hirnnervenstatus mittels klinischer Untersuchung, Screening der Phonation und Dysphagie mittels standardisiertem Fragebogen, subjektive Zufriedenheit bezüglich der Narbe, MRT zum Follow-up und zur Erfassung von grössenproredienten Rezidiven oder Residuen, sowie ein Gehörtest mittels RTA. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 23 für Mac OS X.

Resultate: Alle eingeschlossenen Patienten (n=13) waren männlich und hatten zum Zeitpunkt der initialen Operation des JNA an der ORL-Klinik des USZ ein Durch-

schnittsalter von 16.5 Jahren (Zeitspanne 12 – 24 Jahre). Präoperativ wurde bei 12 Patienten (92.3%) eine Angiographie und superselektive Embolisation durchgeführt. Gemäss der Klassifikation nach Fisch präsentierten sich die Patienten wie folgt: 1 Patient (7.7%) mit einem JNA der Klasse I, 3 Patienten (23.1%) der Klasse II, 7 Patienten (53.9%) der Klasse IIIa und 2 Patienten (15.4%) ohne Einteilung. Von den 13 Patienten wurden 4 Patienten (30.8%) offen (3 infratemporale Zugänge Typ C, 1 transpalatinaler Zugang) und 9 Patienten (69.2%) endoskopisch operiert. In der Gruppe der offen operierten Patienten traten bei allen 4 Patienten (100%) postoperative Komplikationen auf, in der Gruppe der endoskopisch operierten Patienten nur bei 1 (11.1%) von 9 Patienten (Exakter Test nach Fisher: $p=0.007$). Unabhängig von der Klasse des JNA und der chirurgischen Technik traten keine unerwarteten schwerwiegenden Komplikationen auf, die Mortalität betrug null. Bei insgesamt 7 Patienten (53.9%) wurden, nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 15.7 Jahre, in der Verlaufs-MRT Tumorpersistenzen gefunden, wobei 3 Patienten offen und 4 Patienten endoskopisch operiert wurden. Alle 7 Patienten (53.9%) waren von Seiten des Tumors asymptomatisch, und es bestand keine Indikation für eine weitere Therapie. Bei 5 dieser 7 Patienten (71.4%) bestand initial ein JNA der Klasse IIIa. Bei 3 Patienten (23.1%) kam es im Verlauf ihrer Pubertät zum klinisch manifesten Rezidiv, wobei alle 3 Patienten durch eine Epistaxis symptomatisch wurden. Der Unterschied in der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bzw. einer Tumorpersistenz war beim Vergleich beider Operationstechniken nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher: Rezidive $p=0.203$, Tumorpersistenzen $p=0.559$). Es konnte aber gezeigt werden, dass die endoskopische Technik eine signifikant geringere Morbidität mit sich bringt. Dies trifft auch bei fortgeschrittenen JNA der Klasse IIIa zu.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend erweist sich die endoskopische Technik als sehr sicher und führt zu einer signifikant geringeren postoperativen Morbidität als die offene Technik. Beim Vergleich der Rezidivraten bzw. der Anzahl der Tumorpersistenzen zwischen den beiden Operationstechniken konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Der Langzeitverlauf zeigt, dass man zwischen klinisch manifesten Rezidiven und Tumorpersistenzen unterscheiden muss. Das Alter der Patienten scheint zu bestimmen, ob es beim radiologischen Residualbefund bleibt oder ob dieser zu einem klinisch manifesten Rezidiv fortschreitet. Andere prognostisch wichtige Faktoren für die Wahrscheinlichkeit einer Tumorpersistenz, beziehungsweise eines möglichen klinisch manifesten Rezidivs, sind die Tumorausdehnung und die topografische Beziehung zu vitalen Strukturen wie z.B. die ICA.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
ICA	Arteria carotis interna
JNA	Juveniles nasopharyngeales Angiofibrom
Hz	Herz
ORL	Otorhinolaryngologie
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NNH	Nasennebenhöhlen
RTA	Reintonaudiometrie
USZ	Universitätsspital Zürich

3. Einleitung

Das juvenile nasopharyngeale Angiofibrom (JNA) ist ein seltener, histologisch benigner und stark vaskularisierter Tumor mit einer Häufigkeit von 0.05% bis 0.5% aller Tumoren im Kopf-Hals Bereich. Typischerweise entsteht das JNA in der Gegend der Choanen, in enger topographischer Beziehung zum Foramen sphenopalatinum.

Exklusiv betroffen sind Knaben oder männliche Adoleszente. Klinisch präsentiert sich das JNA meist als schmerzlose nasale Obstruktion und rezidivierende unilaterale Epistaxis, die durch seine anatomische Lage im Nasopharynx und den angrenzenden Nasennebenhöhlen (NNH) erklärt werden. Dabei verhält sich der Tumor lokal aggressiv, führt zu Gewebsdestruktionen und Knochenremodeling, was eine Expansion in die Nasenhöhle, Fossa pterygopalatina, Fossa infratemporalis und nach intrakraniell erklärt. Durch die vaskuläre Biologie und das expansive Wachstum hat das JNA das Potential lebensgefährlicher Komplikationen, wie fataler Epistaxis, intrakranieller Expansion und schwere intraoperativer Blutung (1, 2).

In Anbetracht der komplexen anatomischen Lage, der starken Vaskularisation und des aggressiven Wachstums des JNA, stellt die Therapie eine Herausforderung dar und benötigt eine entsprechende chirurgische Expertise. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision, welche entweder endoskopisch, endoskopisch-assistiert oder offen chirurgisch durchgeführt werden kann (1-3). Die präoperative Angiographie mit superselektiver Embolisation macht es möglich, dass auch grosse Tumore reseziert werden können. Sie verringert den intraoperativen Blutverlust markant (4, 5). Ein häufiges Problem stellt das sogenannte „Rezidiv“ dar, welches vermutlich eher als Residualtumor bzw. Tumorpersistenz gewertet werden muss und multifaktoriell bedingt ist. In der Literatur ist bekannt, dass das präoperative Tumor-Stadium mit der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs einhergeht (5). Die Rezidivraten variieren in der Literatur von 20% bis über 50% (3, 5, 6).

Die nach U. Fisch benannte Klassifikation von JNA (Tabelle 1), wurde am Universitätsspital Zürich (USZ) entwickelt und besagt, dass kleine Tumore der Klasse I und II durch die Nase endoskopisch operiert werden können, während grosse Tumore der Klasse III und IV nur über einen offenen infratemporalen Zugang operiert werden sollen (7, 8). Der infratemporale Zugang galt lange Zeit als die Methode der Wahl, wenngleich er eine zuweilen beträchtliche Morbidität für die Patienten bedeutete. Letzteres ist nur in kleineren Fallserien beschrieben worden (8, 9).

Während der letzten Jahre zeigten jedoch verschiedene Studien, dass im Vergleich zur offenen Technik die endoskopische Technik geringere Morbidität, bessere Visualisierung von Resttumoren, geringerer intraoperativer Blutverlust, kürzere Hospitalisation und weniger Rezidive aufweist (10, 11). Auch wenn diese Studien die Vorteile der endoskopischen Technik aufzeigten, waren diese Studien meist durch eine geringe Anzahl von Patienten und sehr wenigen Tumoren der Klasse III und IV limitiert. Mit der Entwicklung der endoskopischen Technik ist es heutzutage möglich, Tumore der Klasse III mit weit geringerer Morbidität für den Patienten endoskopisch zu exzidieren (12, 13).

Tabelle 1: Klassifikation der nasopharyngealen Angiofibromen nach Fisch

Klasse I: Tumor limitiert auf Nasopharynx und Nasenhaupthöhle

Klasse II: Tumor infiltrierte Fossa pterygopalatina oder Sinus maxillaris oder Sinus ethmoidalis oder Sinus sphenoidalis mit Knochendestruktion

Klasse IIIa: Tumor infiltrierte in Fossa infratemporalis oder die Orbita ohne intrakranielle Infiltration

Klasse IIIb: Tumor infiltrierte in Fossa infratemporalis oder die Orbita mit intrakranieller extraduraler Infiltration (parasellär)

Klasse IVa: Intrakranieller intraduraler Tumor ohne Infiltration des Sinus cavernosus, Chiasma opticum oder Hypophyse

Klasse IVb: Intrakranieller intraduraler Tumor mit Infiltration des Sinus cavernosus, Chiasma opticum oder Hypophyse

(8) Andrews JC, Fisch U, Valavanis A, Aeppli U, Makek MS. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach. *Laryngoscope*. 1989;99

Unsere Hypothese ist, dass die endoskopische Operationstechnik, welche seit dem Jahr 2000 an der ORL-Klinik des USZ angewendet wird, im Vergleich zur offenen Operationstechnik eine geringere Morbidität bei gleichbleibender Erfolgsrate in Bezug auf Rezidivhäufigkeit und Tumorpersistenz aufweist. Die Sammlung und Beschreibung der gesammelten Daten und der daraus gewonnenen Erfahrung soll helfen, diese seltene Krankheit besser zu verstehen und effizienter zu behandeln. Zudem versprechen wir uns von der Analyse dieser Daten, Patienten präziser über Risiken, Komplikationen, sowie über die notwendige Radikalität der chirurgischen Entfernung informieren zu können. Gleichzeitig könnte die Studie dem Chirurgen ein zusätzliches Mittel in die Hand geben, den geeigneten chirurgischen Zugang zu wählen.

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten und Datenerhebung

Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Studie. Die Rekrutierung der Patienten und Studiendurchführung erfolgte mittels Datenerhebung aus den Klinikinformationssystemen der ORL-Klinik des USZ, KISIM und, sofern migriert, aus dem MIS-ORL. Dabei galten als Einschlusskriterien jene Personen, welche zwischen 01.01.1969 – 01.05.2015 an der ORL-Klinik des USZ operativ versorgt wurden aufgrund eines JNA, keine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung aufwiesen, an keinen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen insbesondere mit konkomittierenden Hirnnervenpareesen litten, nicht akut suizidal waren und bei denen keine aktuelle Abhängigkeit von Alkohol oder Drogen bestand. Zudem wurden gemäss dem Entscheid der kantonalen Ethikkommission (KEK-ZH-Nr.2015-0056) vom 11.05.2015 nur Patienten eingeschlossen, die in der studienspezifischen Nachkontrolle erschienen. Allen Studienteilnehmern wurden eine Teilnehmerinformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, welche die Studie beschrieb und ausreichend Informationen enthielt, damit der Teilnehmer eine eigenständige Entscheidung über die Studienteilnahme treffen konnte. Danach erfolgte die Durchführung der Studie unter Einhaltung der Grundsätze der Europäischen Richtlinie über Medizinprodukte 93/42/EWG, der ISO Norm 14155 und 14971, sowie der Schweizerischen Gesetzgebung (40-44).

In einer studienspezifischen Nachkontrolle erfolgte die Datenerhebung mittels ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung samt Prüfung von Hirnnervenausfällen, Fragebögen, eine Reintonaudiometrie (RTA) und einem Geruchstest, sowie einer Magnetresonanztomographie (MRT). Erhoben wurden Geschlecht, Alter bei Diagnose, Diagnose inklusive Klassifikation nach Fisch, Operationstechnik inklusive Datum, Embolisation, klinisch manifeste Rezidive, wie auch asymptomatische Tumorpersistenzen, Reoperationen, postoperative Komplikationen, Geruchsprüfung mittels Screening-12-Test, Hirnnervenstatus, Screening der Phonation und Dysphagie mittels standardisiertem Fragebogen, subjektive Zufriedenheit bezüglich der Narbe, MRT zum Follow-up und zur Erfassung von grössenprogredienten Rezidiven oder Residuen, sowie ein Gehörtest mittels RTA.

4.2. Bildgebung und superselektive Embolisation

Vaskuläre Läsionen im Kopf-Hals Bereich stellen eine echte Herausforderung für den beurteilenden Radiologen dar und werden nach der Klassifikation von Mulliken und Glowacki eingeteilt (14). Dabei wird zwischen vaskulären Malformationen mit normalem Umsatz von Endothelzellen und vaskulären Tumoren mit erhöhtem Umsatz von Endothelzellen unterschieden. Die weitere Unterteilung erfolgt anhand der klinischen Präsentation und speziellen Merkmalen in der Bildgebung. Der Fluss, das eingeschlossene Gewebe, die anatomische Lokalisation, die Grösse und die Expansion oder Invasion stellen dabei die Eckpfeiler dar.

Tabelle 2: Klassifikation der vaskulären Läsionen nach Mulliken und Glowacki

<u>Vaskuläre Malformationen</u>	<u>Vaskuläre Tumoren</u>
Kapilläre Malformation	Hämangiom
Venöse Malformation	Glomus caroticum
Lymphatische Malformation	Glomus jugulare
Arteriovenöse Malformation	Juveniles nasopharyngeales Angiofibrom
Mixed Typ Läsion	

(14) Griaucze J, Srinivasan A. Imaging of vascular lesions of the head and neck. Radiol Clin North Am. 2015;53(1):197-213.

Für die Diagnose eines JNA, welches zu Gruppe der vaskulären Tumoren zählt, ist die klinische Präsentation in Kombination mit der Bildgebung entscheidend. Wichtige Differentialdiagnosen sind das Nasopharynxkarzinom, das Rhabdomyosarkom und das Hämangiom. Die radiologische Bildgebung hat in der Diagnose des JNA einen besonderen Stellenwert, da aufgrund der Gefahr einer massiven Blutung die Probebiopsie kontraindiziert ist.

Computertomographie (CT)

Bei Patienten mit Verdacht auf einen Tumor im Nasopharynx oder NNH erfolgt zu allererst eine CT-Untersuchung. Vorteile der CT sind die hervorragende Beurteilung der knöchernen Strukturen, eine gute Übersicht über die Topographie des Tumors und die rasche und einfache Verfügbarkeit. Das JNA präsentiert sich typischerweise als nasopharyngeale heterogene Weichteilmasse, welche in die Fossa pterygopalatina oder in die Nasennebenhöhlen expandiert. Obligat ist die Aufweitung des Fora-

men sphenopalatinum. Zudem können im CT behandlungsrelevante Aussagen bezüglich der intrakraniellen und intraorbitalen Expansion gemacht werden. Oft beschrieben wird das unspezifische Holman-Miller Sign, welches die Vorwölbung der Hinterwand des Sinus maxillaris beschreibt (15). Spezifischer für das JNA ist das Kontrastmittel-Enhancement.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Am besten ist die Befundausdehnung jedoch in der MRT, in den kontrastverstärkten fettsupprimierten T1-gewichteten Sequenzen, zu sehen. Das JNA präsentiert sich typischerweise als hypervaskularisierte Läsion mit starkem Kontrastmittel-Enhancement mit spezifischen Flow-voids. Flow-voids beschreiben die Aufhebung des Signals durch den Fluss des Blutes. Zudem erlaubt die MRT im Vergleich zum CT eine bessere Beurteilung der Lagebeziehung zum Sinus cavernosus, der A. carotis interna und der Dura (15). Aufgrund dieser beschriebenen Merkmalen und der fehlenden Strahlenbelastung, erfolgten die Nachkontrollen zum Follow-up und zur Erfassung von Rezidiven oder Residuen mittels MRT (Bild 1).

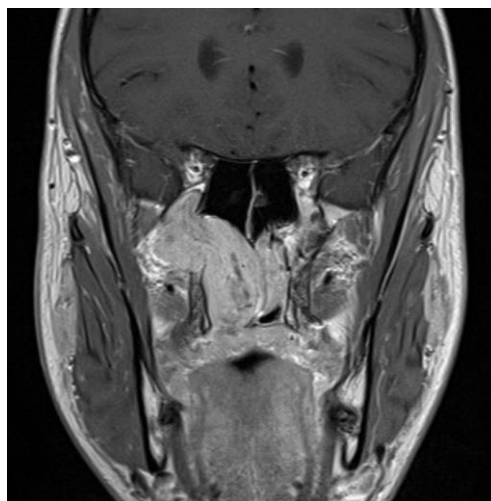


Bild 1. MRT Schädel im Koronarschnitt eines JNA, ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich

Angiographie und superselektive Embolisation

Die Angiographie und insbesondere die superselektive Embolisation haben die operative Therapie des JNA revolutioniert (8). Das Ziel der präoperativen superselektiven Embolisation ist die tumorversorgenden Gefäße unter gleichzeitigem Erhalt der Blutversorgung der Umgebung zu verschliessen, woraus eine Reduktion des intrao-

perativen Blutverlustes resultiert (16). Die superselektive Embolisation erfolgt typischerweise 24-72 Stunden präoperativ mittels Polyvinylalkohol-Mikropartikel (4). Die Gefässversorgung des JNA ist abhängig von der Grösse und Ausdehnung des Tumors und kann variiert. Die kleineren Tumoren werden meist durch die ipsilaterale A. maxillaris und ihrer Äste versorgt. Bei grösseren JNA und weiterer Ausdehnung nehmen auch andere Äste der A. carotis externa, der A. carotis interna (ICA) und bei sehr grossen JNA, auch von der kontralateralen Seite teil. Je nach Ausdehnung können weitere Gefässe, wie die A. pharyngea ascendens, die A. meningea media oder die A. ophtalmica zur Vaskularisation des Tumors beitragen. Das JNA präsentiert sich in der Angiographie als netzartiges Muster in der frühen arteriellen Phase mit einer starken und homogenen Kontrastmittelaufnahme. Als Komplikationen der Embolisation können das Postembolisationsfieber, Kopfschmerzen, Hirnnervenparesen und Nekrosen der Haut auftreten. Die Angiographie und die superselektive Embolisation erfolgten bei allen Studienteilnehmern, welche nach 1979 in Zürich operiert wurden (Bild 2).

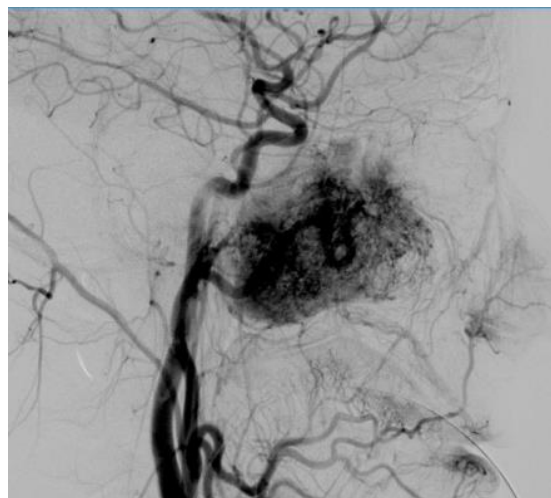


Bild 2. Angiographie der tumorversorgenden Gefässe des JNA, ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich

4.3. Operative Verfahren

Die Therapie der Wahl stellt seit jeher die chirurgische Exzision des JNA dar, welche heutzutage entweder endoskopisch, endoskopisch-assistiert oder offen chirurgisch durchgeführt werden kann (1-3). In den letzten Jahrzehnten wurden viele offene Zugänge wie die laterale Rhinotomie, der transpalatinale Zugang oder der infratempora-

le Zugang beschrieben (9, 17). Dabei galt der bereits 1983 publizierte infratemporale Zugang Typ C von Prof. Fisch der ORL-Klinik des USZ als Methode der Wahl für das JNA der Klasse III und IV. Im Jahr 1996 folgte die erste endoskopische transnasale Exzision eines kleinen JNA durch Kamel (18). Mit der Weiterentwicklung der endoskopischen Technik, der Navigation und der Instrumente wurden zunehmend auch grössere Tumore transnasal exzidiert (13, 19). Ab dem Jahr 2000 wurde die Tumoresektion an der ORL-Klinik des USZ ausschliesslich endoskopisch durchgeführt, auch bei fortgeschrittenen JNA der Klasse IIIa und IIIb.

Um die Morbidität der Eingriffe besser nachvollziehen zu können, sollen die wichtigsten chirurgischen Schritte zusammengefasst werden. Grundvoraussetzung in der Operationsplanung ist eine sorgfältige Analyse der Befunde der MRT und der Angiographie. Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf eine mögliche Adhärenz an der Adventitia der ICA oder an der Dura der mittleren Schädelgrube zu richten. Weiter gilt es, die Lagebeziehung zum Sinus cavernosus zu berücksichtigen.

Infratemporaler Zugangs Typ C

Retroaurikulärer Hautschnitt, Durchtrennung und Blind-Verschluss des äusseren Gehörgangs. Identifikation des Nervus facialis in der Parotis, verfolgen des Nervus temporalis. Mobilisation des Arcus zygomaticus nach inferior unter bleibender Verbindung zum Musculus masseter. Elevation des M. temporalis, dieser wird für die spätere Deckung gebraucht. Es folgt die subtotale Petrosektomie mit Entfernung der Haut des restlichen Gehörgangs und des Trommelfells, Mastoidektomie und Abtragung aller pneumatischen Zellen. Identifikation der Arteria carotis interna. Abtragen des Bodens der mittleren Schädelgrube inklusive der Fossa glenoidale. Nach Opferung der A. meningea media und N. mandibularis (V3) kann die A. carotis interna bis zum Foramen lacerum weiterverfolgt werden. Entfernung des Gelenkknorpels und temporäre Verlagerung der Mandibularkondyle nach inferior. Platzieren des infratemporalen Retraktors. Abtragen der Wurzel des Processus pterygoideus bis zum Erreichen der lateralen Wand des Sinus sphenoidalis. Falls der Apex der Orbita vom Tumor infiltriert ist, muss auch der N. maxillaris (V2) entfernt werden.

Transnasaler-Transpterygoidaler Zugang

Die Grösse und Ausdehnung der JNA entscheidet, ob und in welcher Reihenfolge die folgenden Operationsschritte durchgeführt werden müssen.

Einrichten der Neuronavigation. Oberflächliche Anästhesie und Abschwellung mit Tetracain und Adrenalin getränkten Spitz tupfern. Patient muss in Antitrendelenburgposition gelagert sein. Es folgt die Übersichtsendoskopie. Um den Tumor mobilisieren zu können, gilt es die Kieferhöhle so weit wie möglich zu eröffnen, wozu fast immer die Concha inferior reseziert werden muss. Nach oben kann mit der Ausräumung der Ethmoidalzellen und breiter Eröffnung der Keilbeinhöhle zusätzlich Platz gewonnen werden. Bei grossen Tumoren (ab Klasse IIIa) kann es ein Vorteil sein, die posterioren knöchernen Septumanteile zu resezieren. Wenn immer möglich sollte es wegen der erheblichen Blutungsneigung vermieden werden, den Tumor von Anfang an zu verkleinern. Vom Konzept her sollte der Tumor mittels extrakapsulärer Dissektion mobilisiert werden. Mobilisation lateral: Nach breiter Eröffnung der Kieferhöhle wird deren Hinterwand so weit wie möglich entfernt und das retromaxilläre Fettgewebe partiell entfernt. Die A. maxillaris kann geklippt und durchtrennt werden. Leitstruktur ist die Tumorkapsel, wie auch in den folgenden Schritten. Mobilisation aus dem Sphenoid: Nach breiter Eröffnung der Keilbeinhöhle und Identifikation des Optikuskanals gilt es die ICA in den Segmenten C3 bis C5 zu identifizieren. Wenn möglich, sollte der Tumor von der ICA abgelöst werden. Dabei gilt es zu beachten, dass der Tumor meist am Foramen lacerum (Übergang vom C3 zum C4 Segment) adhärent ist. Mobilisation aus dem Sinus cavernosus: Es empfiehlt sich die Seitenwand der Keilbeinhöhle vor dem C4 Segment der ICA abzubohren und die Tumorkapsel von vorne nach hinten frei zu präparieren. Bei diesem Manöver muss in der Regel der knöcherne Kanal des N. maxillaris (V2) aufgebohrt werden. Es gilt dann, die Dura im Sinus cavernosus zu identifizieren. Blutungen aus dem Sinus cavernosus müssen minutiös gestillt werden. Solange die Dura intakt bleibt, ist eine Schädigung der Hirnnerven III, IV und VI wenig wahrscheinlich. Mobilisation aus der Fossa infratemporalis: Nach der Mobilisation des Tumors aus der Fissura orbitalis inferior, kann er weiter nach lateral entlang der Dura verfolgt werden. Als zusätzliche Leitstruktur zur Dura kann der V2 dienen. Falls dies nicht möglich ist, erfolgt die Mobilisation aus dem Epipharynx und entlang der Tuba auditiva. Mobilisation aus dem Epipharynx und entlang der Tuba auditiva: Die Entfernung des Tumors aus dem Epipharynx bereitet in der Regel kaum Schwierigkeiten, mit Ausnahme der Abgrenzung zum Perichondrium der Tuba auditiva. Spätestens hier müssen die medialen Tumoranteile entfernt werden. Dies ist aber jetzt mit einem weit geringeren Blutungsrisiko behaftet, da der Tumor in dieser Phase vom umgebenden Gewebe schon

grossflächig abgelöst wurde. Sofern kaudale Anteile des Processus pterygoideus vorhanden sind, müssen diese abgebohrt werden um den Tumor nach unten und lateral mobilisieren zu können. Hier trifft man auf den N. palatinus major, der aus dem Ganglion pterygopalatinum nach unten zieht. Diese beiden Strukturen zu schonen gelingt nicht immer, da sie meistens druckatrophiert und entsprechend sehr dünn sind. Bei der Präparation des Tumors entlang der Tube kann er dann entfernt werden.

4.4. Reintonaudiometrie (RTA)

Die RTA wurde bei allen Studienpatienten zur Erfassung der durch die Operation verursachten Morbidität durchgeführt. Die Interpretation des Hörverlustes erfolgte gemäss Tabelle 3 (45).

Tabelle 3: Stufen des Hörverlustes

0-25 dB normales Hörvermögen

25-40 dB leichtgradige Schwerhörigkeit

Patienten mit leichtgradiger Schwerhörigkeit haben vor allem in einem lauten Umfeld Mühe, einem Gespräch zu folgen.

40-70 dB mittelgradige Schwerhörigkeit

Patienten haben Mühe einem Gespräch auch in weniger lauten Umgebungen zu folgen.

70-95 dB hochgradige Schwerhörigkeit

Patienten können kaum einem Gespräch folgen, hören nur noch Umgebungsgeräusche wie Hundebellen.

95-100 dB sehr starke Schwerhörigkeit

Patienten hören nur noch laute Umgebungsgeräusche wie Flugzeuge.

>100 dB Taubheit

(45) <http://www.pro-audio.ch/hoerverlust/hoerverlust-formen/hoerverlust-nach-schweregrad.html>

4.5. Geruchsprüfung

Die Geruchsprüfung erfolgte mit dem ISO 13485 zertifizierten Sniffing-Sticks-Screening-12-Test von der Firma Burghart Messtechnik. Mit Hilfe von 12 verschiedenen Alltagsgerüchen kann semiquantitativ bestimmt werden, ob der Patient normosmisch, hyposmisch oder anosmisch ist. Dabei werden dem Patienten die standardisierten Gerüche in Form von Stiften präsentiert. Der Patient muss anschliessend mit

Hilfe einer Auswahlkarte, auf der für jeden Stift vier Begriffe stehen und nur einer korrekt ist, den Geruch benennen (forced choice test)(46).

Die Geruchsprüfung erfolgt routinemässig vor allen Operationen der Nase und NNH. Zur Erfassung der Morbidität nach nasalem Eingriff erfolgte die Geruchsprüfung erneut in der studienspezifischen Sprechstunde.

4.6. Statistik

Alle Daten wurden mit Hilfe des Statistical Package for Social Science (IBM SPSS Statistics 23) für Mac OS X analysiert. Die Daten werden als Mean und Range oder Standardabweichung (\pm SD) dargestellt. Die statistischen Häufigkeiten wurden mit dem χ^2 -Test und dem exakten Test nach Fisher ausgewertet.

4.7. Ethik

Die Studie wurde von der kantonalen Ethikkommission Zürich unter der KEK-ZH-Nr. 2015-0056 geprüft und bewilligt.

Die Berichterstattungspflichten und die dabei vorgegebenen Zeitfenster wurden eingehalten. Es wurden keine wesentlichen Änderungen am Prüfplan vorgenommen ohne dass vorher die Zustimmung der kompetenten Ethikkommission eingeholt wurde. Ausgenommen waren Situationen, in denen unmittelbare Gefahr von den teilnehmenden Personen abzuwenden war. Diese Studie wurde unter Einhaltung der Grundsätze der Europäischen Richtlinie über Medizinprodukte 93/42/EWG, der ISO Norm 14155 und 14971, sowie der Schweizerischen Gesetzgebung durchgeführt (40-44). Allen Studienteilnehmern wurde eine Teilnehmerinformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, welche die Studie beschrieb und ausreichend Informationen enthielt, damit die Teilnehmer eine aufgeklärte Entscheidung über ihre Studienteilnahme treffen konnten. Diese formale Einwilligung eines Teilnehmers wurde von jedem Teilnehmer eingeholt, bevor er an irgendeiner Studienmassnahme teilnahm.

5. Resultate

5.1. Patientencharakteristika

In den Klinikinformationssystemen (KISIM und MIS-ORL) konnten noch 40 Patienten gefunden werden, welche in der ORL-Klinik des USZ zwischen dem 01.01.1969 und 01.05.2015 operiert wurden und an einem JNA litten. Unter Berücksichtigung des Entscheids der kantonalen Ethikkommission Zürich (KEK-ZH-Nr. 2015-0056) wurden nur jene Patienten in die Studie eingeschlossen, welche für eine studienspezifische Nachkontrolle aufgeboten werden konnten, und in eine MRT-Untersuchung einwilligten. Daher reduzierte sich die Anzahl der Patienten drastisch von 40 auf 14. Von den 14 Patienten erfüllten 13 die Einschlusskriterien. 1 Patient wurde aufgrund einer alleinigen superselektiven Embolisation ohne anschliessende Operation ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten waren männlich und zum Zeitpunkt der studienspezifischen Nachkontrolle zwischen 15 und 61 Jahre alt (Mittelwert 32.2 Jahre). Bei allen Patienten erfolgte die initiale Operation des JNA an der ORL-Klinik des USZ mit einem Durchschnittsalter von 16.5 Jahren (Zeitspanne 12 – 24 Jahre). Gemäss der Klassifikation nach Fisch präsentierten sich 1 Patient (7.7%) mit einem JNA der Klasse I, 3 Patienten (23.1%) der Klasse II, 7 Patienten (53.9%) der Klasse IIIa und 2 Patienten (15.4%) ohne genaue Einteilung aufgrund der fehlenden präoperativen MRT-Bilder (Tabelle 4). Kein Patient zeigte eine intradurale Infiltration. Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 15.7 Jahre mit einer Zeitspanne von 1 bis 47 Jahren. Die Angiographie und die superselektive Embolisation erfolgten bei allen Studienteilnehmern, die nach 1979 in Zürich operiert wurden. Ab dem Jahr 2000 wurde die Tumoresektion ausschliesslich endoskopisch durchgeführt, auch bei fortgeschrittenen JNA der Klasse IIIa.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Fisch

<u>Fisch Klasse</u>	<u>Anzahl Patienten</u>	<u>%</u>
I	1	7.7
II	3	23.1
IIIa	7	53.9
o.A.	2	15.4

o.A.: ohne Angaben

5.2. Chirurgische Behandlung

12 Patienten (92.3%) erhielten präoperativ eine Angiographie und superselektive Embolisation. 1 Patient (7.7%), welcher zwischen 1969 bis 1972 dreimal operiert wurde, erhielt aufgrund fehlender Etablierung keine Angiographie mit superselektiver Embolisation. Dabei traten bei keinem Patienten Komplikationen wie Hirnnervenparesen, Amaurosis fugax, Erblindung, Stroke, Hirnödem, Nekrose der Zunge oder Haut und Asymmetrie des Mittelgesichts auf.

4 Patienten (30.8%) wurden mittels offener Technik operiert, dabei erhielten 3 Patienten (23.1%) einen infratemporalen Zugang Typ C und 1 Patient (7.7%) einen transpalatinalen Zugang. Die chirurgische Behandlung dieser Patienten erfolgte zwischen 1969 und 1995.

Bei den 9 Patienten (69.2%), welche nach dem Jahr 2000 behandelt wurden, erfolgte die Tumorexzision, auch bei JNA der Klasse IIIa, ausschliesslich endoskopisch (Bild 3). Intrakranielle Infiltrationen wurden im Patientengut nicht beobachtet.



Bild 3. Endoskopie der Nasenhaupthöhle mit Darstellung des JNA, ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich

5.3. Komplikationen

Unabhängig von der Klasse des JNA und der chirurgischen Technik traten keine schwerwiegenden Komplikationen, wie intrakranielle Blutungen, Hirnabszesse, bleibende Lähmungen oder gar Hemiplegien auf. Es sind auch keine Todesfälle aufgetreten. Weniger gravierende Komplikationen wurden bei insgesamt 5 Patienten (38.5%) festgestellt. Dabei traten bei allen 4 Patienten (100%), welche mittels offener Operationstechnik versorgt wurden, die zu erwartenden postoperative Komplikatio-

nen auf. Bei den 9 endoskopisch operierten Patienten kam es bei 1 Patient (11.1%) zu wenig gravierenden Komplikationen. Daraus resultiert mittels exaktem Test nach Fisher ein signifikanter Vorteil ($p=0.007$) der endoskopischen Technik, welcher in Anbetracht der kleinen Fallzahl gewertet werden sollte.

Die 3 Patienten (23.1%) mit infratemporalem Zugang Typ C leiden postoperativ alle an einer Anästhesie der Trigeminusäste V2 und V3, einem Kreuzbiss und mittel- bis hochgradigen Schallleitungsschwerhörigkeit auf der operierten Seite (Bild 4). 1 Patient (7.7%), welcher initial mittels transpalatinalen Zugang und anschliessend zweimal via lateraler Rhinotomie reoperiert wurde, zeigt eine Asymmetrie der Nase sowie einen offenen Biss. Von den insgesamt 9 Patienten (69.2%), bei denen das JNA endoskopisch exzidiert wurde, trat bei 1 Patient (7.7%) eine erneute unilaterale Epistaxis aufgrund einer polypösen Schleimhauthyperplasie auf, welche im Verlauf wegen eines Rezidiv-Verdachts operativ entfernt wurde. Trotz ausgedehnter Nasenchirurgie zeigte kein Patient eine pathologische Beeinträchtigung des Geruchsinns im Geruchstest (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5: Komplikationen

<u>Offene Technik</u>	<u>Anzahl Patienten</u>
Total	4/4 (100%)
Anästhesie V2, V3	3
Kreuzbiss	3
Mittel- bis hochgradige Schallleitungsschwerhörigkeit	3
Asymmetrie der Nase	1
Offener Biss	1
<u>Endoskopische Technik</u>	
Total	1/9 (11.1%)
Erneute Epistaxis	1

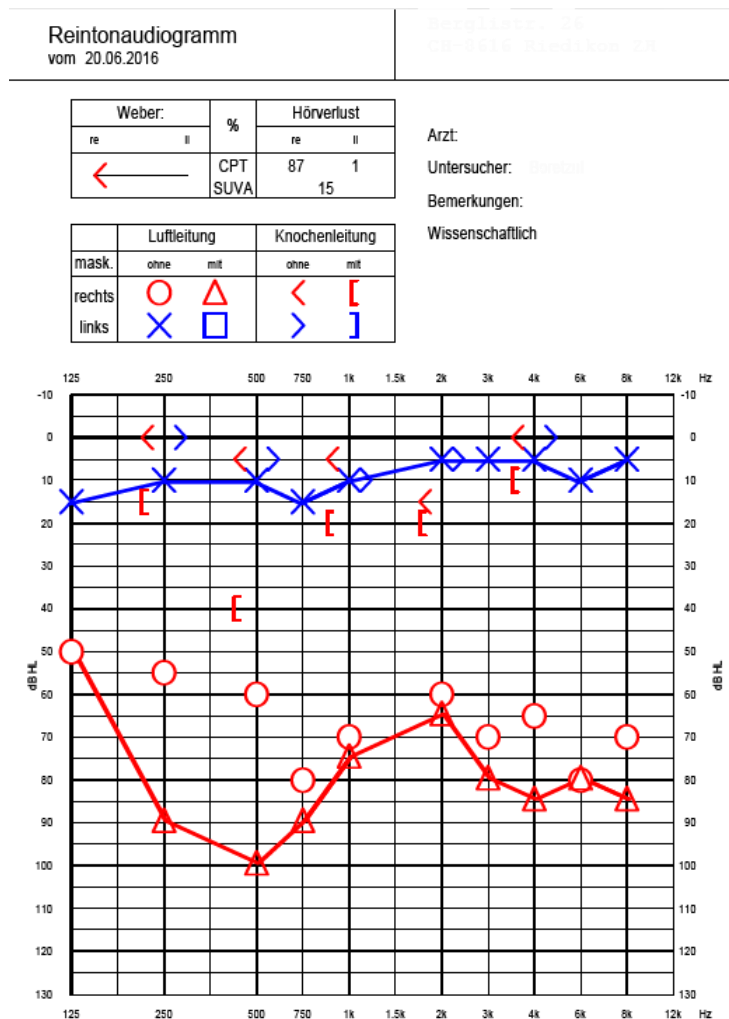


Bild 4. Reintonaudiogramm nach infratemporalem Zugang Typ C, ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich

5.4. Tumorpersistenz und Rezidive

Bei 7 asymptomatischen Patienten (53.9%) wurden in der Verlaufs-MRT Residualgewebe gefunden. Keiner dieser 7 Patienten mit Tumorpersistenz wurde je symptomatisch (Tabelle 6). Bei 2 Patienten (15.4%) wurde im Vergleich zu den Vorbefunden sogar eine fortschreitende Involution nachgewiesen. Bei 5 (71.4%) von den genannten 7 Patienten bestand initial ein JNA der Klasse IIIa, bei 2 Patienten ist aufgrund ihres Operationsdatums zwischen 1969 und 1980 und den fehlenden präoperativen Bildern eine Stadien-Einteilung nicht möglich. Beide wurden jedoch mittels offener Operationstechnik versorgt, womit mindestens von einem Stadium IIIa ausgegangen werden muss. Bei keinem Patienten mit einem JNA der Klasse I oder II konnte im Verlaufs-MRT eine Tumorpersistenz nachgewiesen werden.

Asymptomatische Tumorpersistenzen, die im Verlauf kein Grössenwachstum zeigten, wurden entsprechend auch nicht weiter therapeutisch behandelt.

3 Patienten (23.1%) wurden aufgrund eines klinisch manifesten Rezidivs im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte reoperiert oder reembolisiert. Die Diagnose des klinisch manifesten Rezidivs und die erneute Behandlung erfolgten alle während der Pubertät. Symptomatisch wurden alle Patienten durch eine erneute Epistaxis. Dabei wurden 2 Patienten (15.4%) initial offen operiert und 1 Patient (7.7%) endoskopisch.

Beim Vergleich der Rezidivraten und der Anzahl der Tumorpersistenzen zwischen den beiden Operationstechniken, konnten mittels dem exakten Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Rezidive: $p=0.203$, Tumorpersistenzen: $p=0.559$).

Tabelle 6: Komplikationen, Tumorpersistenz, Rezidive

	<u>Offene Technik</u>	<u>Endoskopische Technik</u>	<u>Total</u>
Komplikationen	4/4 (100%)	1/9 (11.1%)	5/13 (38.5%)
Tumorpersistenz	3/4 (75%)	4/9 (44.4%)	7/13 (53.9%)
Rezidiv	2/4 (50%)	1/9 (11.1%)	3/13 (23.1%)

6. Diskussion

6.1. Wichtigste Resultate

Von den 13 eingeschlossenen Patienten wurden 4 Patienten (30.8%) initial mittels offener Operationstechnik und 9 Patienten (69.2%) mittels endoskopischer Operationstechnik versorgt. Bei den offen operierten Patienten kam es bei allen (100%) zu postoperativen Komplikationen, bei den endoskopisch operierten Patienten bei 1 (11.1%) zu postoperativen Komplikationen. Unabhängig von der Klasse des JNA und der chirurgischen Technik traten keine unerwarteten schwerwiegenden Komplikationen auf, die Mortalität beträgt null. Bei insgesamt 7 Patienten (53.9%) wurde, nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 15.7 Jahre, in der Verlaufs-MRT eine Tumorpersistenz gefunden, wobei 3 Patienten offen und 4 Patienten endoskopisch operiert wurden. Alle 7 Patienten (53.9%) waren asymptomatisch und es bestand zu keinem Zeitpunkt eine Indikation für eine weitere Therapie. Bei 5 dieser 7 Patienten (71.4%) bestand initial ein JNA der Klasse IIIa. Bei 3 Patienten (23.1%) kam es im Verlauf ihrer Pubertät zu einem klinisch manifesten Rezidiv, wobei alle durch Epistaxis symptomatisch wurden.

6.2. Vergleich mit anderen Publikationen

Es ist allgemein akzeptiert, dass die chirurgische Exzision die Therapie der Wahl für das JNA darstellt (1-3, 5, 20). Dabei sollte wenn immer möglich und sinnvoll, eine komplette und sichere Resektion erzielt, und eine möglichst geringe Morbidität für den Patienten angestrebt werden. Traditionellerweise erfolgte die chirurgische Exzision über offene Zugänge. Verschiedene Techniken, wie der transpalatine Zugang, der transmaxilläre Zugang, die laterale Rhinotomie und der infratemporale Zugang (1, 9), wurden im Laufe der Zeit beschrieben. In Zürich galt lange Zeit der infratemporale Zugang Typ C als Therapie der Wahl für JNA ab der Klasse III, daher finden sich in unserem Patientengut auch 3 infratemporale Zugänge Typ C von insgesamt 4 offen operierten Patienten. Mit der Etablierung der endoskopischen Technik durch Kamel 1996 (18) und der stetigen Weiterentwicklung dieser über die letzten zwei Jahrzehnte hinweg, werden heutzutage auch grosse JNA ausschliesslich endoskopisch operiert (13, 19, 21-23). Am USZ kam die Wende in der chirurgischen Versorgung des JNA im Jahr 2000 mit der routinemässigen Etablierung der endoskopischen Tumorexzision. Folglich wurden alle 9 Patienten (69.2%), auch mit einem JNA der

Klasse IIIa, ab dem Jahr 2000 ausschliesslich endoskopisch operiert. Vorteile dieser Technik sind die gute Übersicht auf das Operationsgebiet, der geringere Blutverlust, die geringere Morbidität, keine sichtbaren Narben und der kürzere Spitalaufenthalt (1, 3, 5, 24, 25). Tatsächlich ist die Trigemusanästhesie immanent mit dem Infratemporalen Zugang Typ C verbunden, während bei der endoskopischen Technik der Nerv meist geschont werden kann, da insbesondere der V2 durch den Tumor nach lateral und oben verdrängt wird, und beim endoskopischen Zugang von medial der Tumor vom Nerv gelöst werden kann. Trotz dieser erwähnten Vorteile findet man in der Literatur noch keinen Konsens über die Behandlung der fortgeschrittenen JNA (2, 5, 11, 13, 20, 24, 26, 27). Cloutier et al. (20) nannten 3 Gründe warum der Gebrauch der endoskopischen Technik auch in fortgeschrittenen Stadien überlegen ist. Dabei werden die bessere Kontrolle einer Blutung, die technischen Errungenschaften wie die Navigation und neue Operationsschritte wie die mediale Maxillektomie genannt. Nicolai et al. (3) beschrieben in einer umfassenden Studie mit 46 Patienten, dass die endoskopische Technik auch bei intrakranieller Infiltration angewendet werden kann. Auch Godoy et al. (12) und Langdon et al. (23) berichteten in neueren Studien über gute Erfahrungen mit der endoskopischen Technik bei der Behandlung von fortgeschrittenen JNA der Klasse IIIa, IIIb und sogar der Klasse IV mit intrakranieller Infiltration. Als Limitationen dieser Technik werden Infiltration der A. carotis interna, des N. opticus und ausgedehnte intrakranielle Infiltration beschrieben (2, 3, 20), was jedoch auch beim lateralen, offenen Zugang keine geringere Schwierigkeit darstellt. Somit werden künftig vermutlich alle JNA der Klasse IIIa, IIIb und eventuell einige Klasse IV-Tumore endoskopisch operiert werden.

Die bildgebende Diagnostik und insbesondere die Angiographie mit der superselektiven Embolisation hat die operative Therapie des JNA massgeblich beeinflusst. Schon seit 1979 werden die Patienten an der ORL-Klinik am USZ präoperativ mittels der superselektiven Embolisation versorgt (8). Dieses Prozedere verspricht eine bessere Kontrolle der intraoperativen Blutung, eine Reduktion der Tumorgrosse und somit eine bessere Übersicht auf das Operationsgebiet (5, 16, 28). Zudem reduziert es den intraoperativen Blutverlust und somit die Notwendigkeit von Transfusionen (16). Zur Planung der Operation liefert die Angiographie wichtige anatomische Details. Schwerwiegende Komplikationen, welche durch die superselektive Embolisation verursacht werden können, hängen massgeblich mit der Endstrombahn der umliegenden Gefässe ab. Kleinere JNA werden meist durch die ipsilaterale A. maxillaris und ihrer Äste versorgt. Bei grösseren JNA nehmen auch andere Gefässe der A. carotis

externa, der A. carotis interna und bei sehr grossen JNA auch von der kontralateralen Seite teil. In der Literatur werden Hirnnervenparesen, Amaurosis fugax, Erblindung, Stroke, Hirnödeme, Nekrose der Zunge und Asymmetrie des Mittelgesichts beschrieben (5, 16, 28, 29). Aufgrund der oben genannten möglichen Komplikationen wird bei der Behandlung von kleinen bis mittleren JNA der Klasse I und II die präoperative superselektive Embolisation zunehmend diskutiert. So berichteten Janakiram et al. (30) im Jahr 2016 von 15 Patienten mit einem JNA der Klasse II, welche ohne präoperative Embolisation unter geringem Blutverlust endoskopisch operiert werden konnten. Allerdings verblieb bei 2 Patienten Residualgewebe, und es kam bei 1 Patienten in kürzester Zeit zum klinisch manifesten Rezidiv. In unserer Studie erhielten 12 Patienten (92.3%) von 13 eine Angiographie und superselektive Embolisation. 1 Patient (7.7%), welcher zwischen 1969 bis 1972 dreimal operiert wurde, erhielt aufgrund damals fehlender Etablierung keine Angiographie mit superselektiver Embolisation. Es kam bei keinem Patienten zu den oben beschriebenen Komplikationen. In Anbetracht unserer guten Resultate bei Patienten mit einem JNA der Klasse I oder II, empfehlen wir weiterhin die präoperative Angiographie mit der superselektiven Embolisation.

Beim Vergleich zwischen der offenen und der endoskopischen Technik spielen verschiedene Faktoren eine wichtige Rolle. Aus Sicht des Patienten sind meist die zu erwartende Morbidität und die möglichen Komplikationen, inklusive der Mortalität, relevant. Zu Zeiten vor der Etablierung der endoskopischen Technik waren offene Zugänge die einzigen chirurgischen Möglichkeiten das JNA zu entfernen. Dabei musste oft ein Kompromiss zwischen der Morbidität und der Möglichkeit der vollständigen Entfernung eingegangen werden. Wie bereits oben erwähnt galt an der ORL-Klinik am USZ unter Prof. Fisch der infratemporale Zugang Typ C als Therapie der Wahl für fortgeschrittene JNA der Klasse III und IV (7-9). Als spezifische Komplikationen dieses Eingriffes traten eine permanente Schallleitungsschwerhörigkeit aufgrund der Opferung des Mittelohrs, eine Anästhesie der Trigeminusäste V2 und V3, Beeinträchtigung des Kiefergelenkes, ein kosmetischer Defekt und eine eventuelle Paralyse des Frontalastes des N. facialis auf. Zhang et al. (9) berichteten im Jahr 1998 von über 20 Patienten mit der Diagnose JNA, welche zwischen 1987 und 1994 an der ORL-Klinik des USZ behandelt wurden. Dabei wurden 15 Patienten mit JNA der Klasse III und IV mittels infratemporalem Zugang Typ C operiert. Die Mortalität betrug null und das JNA konnte jeweils gut exzidiert werden, jedoch unter in Kaufnahme unter den zu erwartenden postoperativen Ausfällen, die immanent mit der

Operationstechnik assoziiert sind. Dies deckt sich mit den Befunden der 3 Patienten in unserem Patientengut, welche zur gleichen Zeit in der ORL-Klinik des USZ via infratemporalen Zugang Typ C operiert wurden. Renkonen et al. (2) beschrieben 2011, dass alle offenen Zugänge sehr invasiv seien und auch zu gestörtem Knochenwachstum des Gesichtes während der Pubertät führen können. Godoy et al. (12) berichteten 2013 von einer kosmetischen Komplikation mit asymmetrischer Nase nach transmaxillärem Zugang und Huang et al. (5) 2014 von transpalatinalen Fisteln nach transpalatinem Zugang. Auch diese Komplikationen haben wir bei einem Patienten gefunden, welcher initial 1969 mittels transpalatinem Zugang und anschliessend zweimal via lateraler Rhinotomie operiert wurde. Dieser Patient zeigte typischerweise eine asymmetrische Nase sowie einen offenen Biss. Die endoskopische Technik fasste nach der Beschreibung von Kamel (18) 1996 schnell Fuss und verdrängte die offene Technik zunehmend. In zahlreichen Publikationen wurden bereits über die Vorteile der Endoskopie, wie die gute Sicht auf das Operationsgebiet, der geringere Blutverlust, die geringere Morbidität und der kürzere Spitalaufenthalt, berichtet. Jedoch bringt auch die endoskopische Exzision des JNA Risiken mit sich, wie jeder chirurgische Eingriff. Als spezifische Komplikationen werden Synechien, Hyposensibilität des Trigeminusastes V2, Hirnnervenverletzungen, Rhinitis atrophicans, Dysfunktion der Tuba auditiva, Stenose des Ductus lacrimalis, Verletzungen der Hirnhäute mit Rhinoliquorrhoe, Verletzungen des Sinus cavernosus bis hin zum Hirnabszess und der Geruchsverminderung beschrieben (10-12). Bei den Hirnnervenverletzungen, handelt es sich meist um den N. oculomotorius, N. opticus und N. abducens mit entsprechender Einschränkung der Augenmotilität beziehungsweise Sehkraft. Insgesamt sind schwerwiegende Komplikationen sehr selten, meist treten allgemeine Komplikationen wie die intra- oder postoperative Blutung auf. So berichteten Khoueir et al. (11) in einer systematischen Analyse, von insgesamt 92 Studien mit 821 exklusiv endoskopisch behandelten Patienten, von einer Komplikationsrate von 9.3%, wobei Synechien, postoperative Hyposensibilität des Trigeminusastes V2 und Blutung die führenden Komplikationen waren. Auch Nicolai et al. (3) beobachteten bei 46 endoskopisch operierten Patienten keine schwerwiegenden Komplikationen. Unsere Komplikationsrate in der Gruppe der endoskopisch operierten Patienten betrug 11.1%. Von den insgesamt 9 endoskopisch operierten Patienten trat im Verlauf nur bei einem Patienten eine erneute Epistaxis aufgrund einer polypösen Schleimhauthyperplasie auf. Wegen des Verdachts eines klinisch manifesten Rezidivs folgte die Reoperation. Die histologische Untersuchung ergab jedoch keinen

Tumor. Zusammenfassend erweist sich die endoskopische Technik als sehr sicher und führt zu einer geringeren Morbidität als die offene Technik. Unabhängig von der Klasse des JNA und der chirurgischen Technik traten in unserer Studie keine schwerwiegenden Komplikationen auf, die Mortalität beträgt null.

Ein häufiges Problem bei der Behandlung von JNA stellen die klinisch manifesten Rezidive dar, die in der Literatur mit 20 – 50% angegeben werden und auch in unserem Patientenkollektiv mit einer Häufigkeit von 23.1% auftraten (12, 20, 31). Risikofaktoren für ein klinisch manifestes Rezidiv sind das Alter bei Diagnosestellung, die Tumorgrösse, das Tumorstadium, das Fehlen einer präoperativen superselektiven Embolisation, die Blutversorgung des JNA aus der A. carotis interna und eine inkomplette Exzision (2, 5, 6, 31-33). Bei postoperativ nachgewiesenen Tumoren sollte, wie oben schon erwähnt, zwischen Persistenz und einem klinisch manifesten Rezidiv unterschieden werden. Verschiedene Publikationen zeigten, dass es nach inkompletter Exzision zu keinem weiteren Wachstum des Restgewebes kam. Bei einigen Patienten kam es nach einer längeren Beobachtungszeit gar zu einer Involution dieses Restgewebes (2, 5, 20, 23). Dabei verblieben die Patienten asymptomatisch und es bestand keine Notwendigkeit einer weiteren Therapie. Auch in unserer Studie konnte bei 7 asymptomatischen Patienten (53.9%) in der MRT Residualgewebe gefunden werden, zum Teil sogar mit fortschreitender Involution im Vergleich zu den Vorbefunden. Daher ist die Unterscheidung zwischen einem erneuten Tumorwachstum und einem Residualbefund essentiell für die weitere Nachsorge, welche am besten mittels kontrastmittelverstärkter MRT durchgeführt werden sollte. Das Alter der Patienten scheint ein prädiktiver Parameter zu sein, ob es beim Residualbefund bleibt oder zu einem klinisch manifesten Rezidiv fortschreitet (34). Junges Alter, beziehungsweise die hormonelle Lage während der Pubertät, begünstigen das Wachstum, wogegen die spontane Tumorinvolution eher bei älteren Patienten auftritt (35-37). Dieses Verhalten des Tumors erschwert eine standardisierte Tumornachsorge. Mishra et al. (39) untersuchten 60 Patienten, welche ein Rezidiv eines JNA entwickelten. Dabei stellten sie fest, dass die Chance ein Rezidiv zu entwickeln nach 24 Monaten um 95% geringer war und postulierten folglich ein Follow-up von 2 Jahren. Das Alter der Patienten wurde nicht speziell berücksichtigt. Trotz dieser einmaligen Studie von Mishra et al. (39) empfehlen wir, dass die Länge der anschliessenden Tumornachsorge unter Berücksichtigung des Patientenalters und mindestens bis zum Ende der Pubertät erfolgen sollte.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für das klinisch manifeste Rezidiv ist die Tumorgrosse beziehungsweise die Tumorausdehnung und somit die Klassifikation nach Fisch. Folglich bleibt nach einer chirurgischen Exzision eines Tumors mit fortgeschrittener Tumorexpansion in die Fossa pterygopalatina, Fossa infratemporalis, Nervus opticus, Sinus cavernosus, A. carotis interna oder nach intrakraniell, öfters Restgewebe zurück und stellt somit den Hauptrisikofaktor für ein späteres, klinisch manifestes Rezidiv dar(2, 5, 23). In der ORL-Klinik des USZ verblieb auch ausschliesslich bei fortgeschrittenen JNA Restgewebe in situ. Inwieweit die Angiographie und superselektive Embolisation zur Reduktion der Rezidivrate bei Klasse I und II Tumoren beiträgt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So berichteten Gaillard et al. (32) über einen entscheidenden Benefit, während Andrade et al. (38) die mangelnde Abgrenzbarkeit des Tumors durch die Embolisation und die daraus resultierende inkomplette Resektion kritisierten. Wie bereits erwähnt, operierten Janakiram et al. (30) zwar 15 Patienten mit einem mittelgrossen JNA der Klasse II ohne präoperative Embolisation mittels endoskopischer Technik erfolgreich, verzeichneten jedoch mit 2 Tumorpersistenzen und einem klinisch manifesten Rezidiv keine überragende Ergebnisse. Beim Vergleich der Häufigkeit der Rezidive zwischen der offenen und der endoskopischen Technik, schneidet die endoskopische Technik in den meisten Publikationen besser ab und dies vor allem bei kleinen bis mittelgrossen JNA. In einer Übersichtsarbeit von insgesamt 85 Studien, beobachteten Boghani et al. (1) eine signifikant tiefere „Rezidivrate“ bei den endoskopisch operierten Patienten, jedoch keine Signifikanz unter Berücksichtigung des Tumorstadiums. Pryor et al. (25) berichteten mit einer kleinen Fallzahl von einer deutlich tieferen Rezidivrate bei Patienten, welche endoskopisch operiert wurden. Dabei gingen sie aber nicht näher auf die Abhängigkeit der Tumorstadien ein. Auch Renkonen et al. (2) präsentierten eine tiefere Anzahl an Rezidiven bei endoskopisch operierten Patienten, verwendeten diese Technik jedoch nur bei JNA der Klasse I und II. Letztlich scheint gemäss der aktuellen Literatur keine Operationstechnik bei fortgeschrittenen JNA zu signifikant tieferen „Rezidivraten“ zu führen. Auch dieser Studie gelang es nicht, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken aufzuzeigen, weder beim Vergleich der Tumorpersistenzen noch bei den klinisch relevanten Rezidiven.

Als Behandlungsalternativen werden in der Literatur die endoskopisch assistierte Radiofrequenz-Ablation und die Radiotherapie beschrieben. McLaughlin et al. (17) beschrieben, dass endoskopisch assistierte Radiofrequenz-Ablation keinen Vorteil gegenüber der klassischen endoskopischen Exzision bringt. Postuliert wurde ein ge-

ringer intraoperativer Blutverlust und somit eine geringere Morbidität. Für fortgeschrittene JNA mit intrakranieller Expansion, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vollständig exzidiert werden können, wird über eine adjuvante Radiotherapie diskutiert. Panda et al. (31) berichteten, dass es nach einer Bestrahlung ca. 2 - 3 Jahre benötigt, bis der Tumor eine Regression zeigt. Llorente et al. (28) meinten, dass eine Regression meist nicht einmal erreicht wird, sondern nur ein Wachstumsstopp. In Anbetracht des jungen Alters der Patienten und den Langzeitfolgen sollte diese Modalität nur in sehr ausgewählten Fällen angewendet werden. In unserer Studienpopulation gab es keine Patienten mit JNA der Klasse IIIb oder IV, weshalb die Option einer Radiotherapie nicht in Frage kam.

6.3. Limitationen der Studie

Die Limitationen der Studie ergeben sich vor allem aus dem retrospektiven Studiendesign, der unerwarteten kleinen Fallzahl, und dass es sich dabei um eine monozentrische Studie handelt, welche keine generell gültigen Ableitungen zulässt. Obwohl Zürich einst zu den bedeutendsten Zentren für die Behandlung der JNA zählte, konnten wir trotz umfangreicher Recherche und Bemühungen nur eine bescheidene Anzahl Patienten für ein spätes Follow-up einbestellen. Zahlreiche Patienten, die zwischen im Zeitraum 1969 - 2000 in der ORL-Klinik des USZ operiert wurden und unter anderem ihren Wohnsitz im Ausland haben, konnten nicht für eine studienspezifische Nachkontrolle aufgeboten werden. Somit durften wir gemäss dem Ethikentscheid auch deren Daten nicht für die Studie verwenden. Studien mit kleinen Patientenzahlen erschweren Rückschlüsse auf die Allgemeinheit, da es sich auch hier um eine gewisse Selektion handeln könnte. Bei einer Studienlaufzeit über Jahrzehnte können die Selektionskriterien durch die Fortschritte des prä- und postoperativen Managements der Patienten, der Anästhesie und der chirurgischen Techniken leicht verändert werden.

6.4. Bedeutung der Studie

In Anbetracht der Zielsetzung der Studie, die die Morbidität, die Zahl der Tumorpersistenzen sowie die symptomatischen Rezidive zwischen der früher sehr oft angewandten offenen Operationstechnik und der seit dem Jahr 2000 verwendeten endoskopischen Technik in der ORL-Klinik des USZ vergleichen soll, konnte gezeigt werden, dass die endoskopische Technik eine geringere Morbidität, jedoch nicht we-

niger Rezidive bzw. weniger Tumorpersistenzen mit sich bringt. Es konnte auch gezeigt werden, dass sowohl die offene Technik als auch die endoskopische Technik mit inkompletten Resektionen zu kämpfen haben. Aufgrund der eigenen Patientenserie und des Literaturstudiums gehen wir davon aus, dass ein radiologisches Rezidiv vermutlich eher als eine Persistenz bezeichnet werden sollte. Das Alter der Patienten scheint zu bestimmen, ob es beim Residualbefund bleibt oder zu einem klinisch manifesten Rezidiv fortschreitet. Junges Alter, beziehungsweise die hormonelle Lage während der Pubertät, scheint das Wachstum des Tumors zu begünstigen, wogegen die spontane Tumorinvolution eher bei älteren Patienten auftritt. Andere prognostisch wichtige Faktoren für die Wahrscheinlichkeit einer Tumorpersistenz, beziehungsweise eines möglichen klinisch manifesten Rezidivs, sind neben dem Alter des Patienten auch die Tumorgrösse sowie die Tumorausdehnung. Diese erklären sich dadurch, dass bei sehr grossen und ausgedehnten Tumoren eine komplette R0-Resektion oft sehr schwierig bis unmöglich ist.

Abschliessend empfehlen wir eine individuelle Behandlung unter spezieller Rücksichtnahme des Patientenalters und des Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnose. In Anbetracht der Morbidität stellt die endoskopische Technik die Methode der Wahl dar. Das Intervall und die Länge der anschliessenden Tumornachsorge sollten unter Berücksichtigung des Patientenalters erfolgen, mindestens aber bis zum Ende der Pubertät.

6.5. Unbeantwortete Fragen

Die Frage in wie weit eine vollständige R0-Resektion bei ausgedehnten JNA in jedem Fall angestrebt werden soll, kann durch diese Studie nicht geklärt werden. Auch wie lange der Patient engmaschig zur Nachkontrolle erscheinen muss, lässt sich durch diese Studie nicht genau beziffern. Unbeantwortet bleibt auch, wie sich das optimale Management des Rezidivs und des JNA der Klasse IV gestaltet. Für die Beantwortung dieser Frage werden zukünftige Studien benötigt.

7. Literaturverzeichnis

1. Boghani Z, Husain Q, Kanumuri VV, Khan MN, Sangvhi S, Liu JK, et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a systematic review and comparison of endoscopic, endoscopic-assisted, and open resection in 1047 cases. *Laryngoscope*. 2013;123(4):859-69.
2. Renkonen S, Hagström J, Vuola J, Niemelä M, Porras M, Kivivuori SM, et al. The changing surgical management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):599-607.
3. Nicolai P, Villaret AB, Farina D, Nadeau S, Yakirevitch A, Berlucchi M, et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(2):e67-72.
4. Risley J, Mann K, Jones NS. The role of embolisation in ENT: an update. *J Laryngol Otol*. 2012;126(3):228-35.
5. Huang Y, Liu Z, Wang J, Sun X, Yang L, Wang D. Surgical management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: analysis of 162 cases from 1995 to 2012. *Laryngoscope*. 2014;124(8):1942-6.
6. Sun XC, Wang DH, Yu HP, Wang F, Wang W, Jiang JJ. Analysis of risk factors associated with recurrence of nasopharyngeal angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39(1):56-61.
7. Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope*. 1983;93(1):36-44.
8. Andrews JC, Fisch U, Valavanis A, Aeppli U, Makek MS. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach. *Laryngoscope*. 1989;99(4):429-37.
9. Zhang M, Garvis W, Linder T, Fisch U. Update on the infratemporal fossa approaches to nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope*. 1998;108(11 Pt 1):1717-23.
10. Ardehali MM, Samimi Ardestani SH, Yazdani N, Goodarzi H, Bastaninejad S. Endoscopic approach for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: complications and outcomes. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(5):343-9.

11. Khoueir N, Nicolas N, Rohayem Z, Haddad A, Abou Hamad W. Exclusive endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(3):350-8.
12. Godoy MD, Bezerra TF, Pinna FeR, Voegels RL. Complications in the endoscopic and endoscopic-assisted treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(2):120-5.
13. Baser B, Kothari S, Kinger A. Endoscopic Approach to Fisch Stage II to III-b Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;63(1):1-4.
14. Griauzde J, Srinivasan A. Imaging of vascular lesions of the head and neck. *Radiol Clin North Am.* 2015;53(1):197-213.
15. Ikubor JE, Okolugbo NE, Okhakhu AL. Radiological features of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J West Afr Coll Surg.* 2013;3(4):84-91.
16. Ballah D, Rabinowitz D, Vossough A, Rickert S, Dunham B, Kazahaya K, et al. Preoperative angiography and external carotid artery embolization of juvenile nasopharyngeal angiofibromas in a tertiary referral paediatric centre. *Clin Radiol.* 2013;68(11):1097-106.
17. McLaughlin EJ, Cunningham MJ, Kazahaya K, Hsing J, Kawai K, Adil EA. Endoscopic Radiofrequency Ablation-Assisted Resection of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Comparison with Traditional Endoscopic Technique. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(6):1145-8.
18. Kamel RH. Transnasal endoscopic surgery in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol.* 1996;110(10):962-8.
19. Kopeć T, Borucki Ł, Szyfter W. Fully endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma - own experience and clinical outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(7):1015-8.
20. Cloutier T, Pons Y, Blancal JP, Sauvaget E, Kania R, Bresson D, et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: does the external approach still make sense? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(5):958-63.

21. Midilli R, Karci B, Akyildiz S. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: analysis of 42 cases and important aspects of endoscopic approach. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):401-8.
22. Dahl JP, Zopf DA, Parikh SR. Do open and endoscopic resection approaches to juvenile nasopharyngeal angiofibroma result in similar blood loss and recurrence rates? *Laryngoscope*. 2015;125(11):2436-7.
23. Langdon C, Herman P, Verillaud B, Carrau RL, Prevedello D, Nicolai P, et al. Expanded endoscopic endonasal surgery for advanced stage juvenile angiofibromas: a retrospective multi-center study. *Rhinology*. 2016;54(3):239-46.
24. Bosraty H, Atef A, Aziz M. Endoscopic vs. open surgery for treating large, locally advanced juvenile angiofibromas: a comparison of local control and morbidity outcomes. *Ear Nose Throat J*. 2011;90(11):529-34.
25. Pryor SG, Moore EJ, Kasperbauer JL. Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1201-7.
26. Oliveira JA, Tavares MG, Aguiar CV, Azevedo JF, Sousa JR, Almeida PC, et al. Comparison between endoscopic and open surgery in 37 patients with nasopharyngeal angiofibroma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(1):75-80.
27. Yamada M, Tsunoda A, Tokumaru T, Aoyagi M, Kawano Y, Yano T, et al. Surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma with lateral extension to the infratemporal fossa. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(4):359-63.
28. Llorente JL, López F, Suárez V, Costales M, Suárez C. [Evolution in the treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62(4):279-86.
29. Janakiram N, Sharma SB, Panicker VB, Srinivas CV. A Drastic Aftermath of Embolisation in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68(4):540-3.
30. Janakiram TN, Sharma SB, Panicker VB. Endoscopic Excision of Non-embolized Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Our Technique. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68(3):263-9.

31. Panda NK, Gupta G, Sharma S, Gupta A. Nasopharyngeal Angiofibroma-changing Trends in the Management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;64(3):233-9.
32. Gaillard AL, Anastácio VM, Piatto VB, Maniglia JV, Molina FD. A seven-year experience with patients with juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(2):245-50.
33. Mehan R, Rupa V, Lukka VK, Ahmed M, Moses V, Shyam Kumar NK. Association between vascular supply, stage and tumour size of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(12):4295-303.
34. Tyagi I, Syal R, Goyal A. Recurrent and residual juvenile angiofibromas. *J Laryngol Otol.* 2007;121(5):460-7.
35. Weprin LS, Siemers PT. Spontaneous regression of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(7):796-9.
36. Liang J, Yi Z, Lianq P. The nature of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(4):475-81.
37. Mishra A, Mishra SC. Changing trends in the incidence of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: seven decades of experience at King George's Medical University, Lucknow, India. *J Laryngol Otol.* 2016;130(4):363-8.
38. Andrade NA, Pinto JA, Nóbrega MeO, Aguiar JE, Aguiar TF, Vinhaes ES. Exclusively endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3):492-6.
39. Mishra A, Mishra SC. Time trends in recurrence of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Experience of the past 4 decades. *Am J Otolaryngol.* 2016;37(3):265-71.
40. Declaration of Helsinki, Version October 2013, (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)
41. International Conference on Harmonization (ICH, 1996) E6 Guideline for Good Clinical Practice. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf)

42. International Conference on Harmonization (ICH, 1997) E8 Guideline: General Considerations for Clinical Trials
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf)
43. Humanforschungsgesetz, HFG Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Bundesgesetz über die Forschung am Menschen, HFG) vom 30. September 2011/ Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011.
44. ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects Good clinical practice (www.iso.org)
45. <http://www.pro-audito.ch/hoerverlust/hoerverlust-formen/hoerverlust-nach-schweregrad.html>
46. <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/neuigkeiten/downloads>

8. Verdankungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. David Holzmann, Stellvertretender Klinikdirektor der ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich, für die wissenschaftliche Betreuung und das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Durch seinen unermüdlichen Einsatz konnten auch vermeintlich unüberwindbare Hindernisse problemlos überwunden werden.

Einen herzlichen Dank geht auch an Herrn PD Dr. med. Michael Soyka, Oberarzt der ORL-Klinik des Universitätsspitals Zürich, für seine entgegengebrachte Hilfestellung und grossartige Unterstützung. Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Leitender Arzt der Allergologie des Universitätsspitals Zürich, für die lehrreiche Zeit und die tolle Zusammenarbeit herzlich danken.

Meiner Familie, speziell meiner Mutter gebührt ein besonderes Dankeschön für die stetige Förderung, Unterstützung und Ermöglichung einer akademischen Ausbildung.

Die Arbeit wurde von Grund auf inklusive Ethikantrag von mir selbständig verfasst.

9. Curriculum Vitae

Marc René Mosimann

23.02.1988 Geboren in Zürich ZH

1995 – 2001 Primarschule in Gockhausen ZH

2001 – 2007 Kantonsschule Realgymnasium Rämibühl, Zürich

(Matura Typ neusprachlich mit Spanisch)

2008 – 2014 Medizinstudium an der Universität Zürich

10/2014 Eidg. Examen an der Universität Zürich

2015 Assistenzarzt Chirurgie, Kantonsspital Winterthur

2016 Wissenschaftlicher Assistenzarzt ORL, Universitätsspital Zürich

2016 Assistenzarzt ORL, Luzerner Kantonsspital